

Rozprawa doktorska

Ocena wartości pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze złymi czynnikami rokowniczymi

Zuzanna Guzel-Szczepiórkowska

Wstęp. Zasadniczą metodą leczenia raka żołądka jest zabieg operacyjny. W przypadku postaci zaawansowanych raka o złym rokowaniu poszukuje się sposobów poprawy wyników leczenia.

Cel pracy. Ocena skuteczności pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka żołądka.

Materiał. W latach 1984-1995 w Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii-Institutu w Warszawie (kierownik – prof. A. Hliniak) napromieniano pooperacyjnie 85 chorych operowanych w różnych szpitalach w Polsce (Gastrectomia subtotalis/totalis); 59 M, 26 K, wiek: 30-77 lat (średnia wieku: 55 lat). Stan ogólny chorych: 0-2 według WHO. U 61 chorych wykonano resekcję R0 (makro- i mikroskopowo doszczętną), u 24 chorych resekcję R1 (mikroskopowo niedoszczętną). Limfadenektomia: D2 – u 10,5%, D1 – u 76,5%, D0 – u 13% chorych. Napromieniano łożę żołądka i obszar regionalnych węzłów chłonnych techniką 2 pól przeciwległych i/lub pól skośnych. Stosowano promieniowanie Co-60 lub fotony X ≥ 4 MeV. Podane dawki całkowite: 43,2 – 60 Gy (dawka średnia: 50,6 Gy) we frakcjach po 1,8 – 2,0 Gy, 5x w tygodniu.

Wyniki. Tolerancja leczenia była dobra. Przeżycie 5-lat: 37,5% (mediana: 21 miesięcy), przeżycie 5-lat bez objawów nowotworu (DFS): 27,8% (mediana: 16 miesięcy). Analiza metodą Coxa wykazała, że niezależnymi czynnikami rokowniczymi przeżycia były: cecha pT i pN, a DFS: cecha pN i zatory nowotworowe w naczyniach chłonnych. Doszczętność resekcji (R1 vs R0) ani zakres wycięcia węzłów chłonnych (D0 vs D1 vs D2) nie miały znaczenia rokowniczego. Wyloniono najlepiej i najgorzej rokujące grupy chorych: pT1-4, pN0: przeżycie 5-lat 79%, pT3-4, pN1-2: przeżycie 5-lat 8%.

Wnioski. 1. Pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka jest dobrze tolerowane i nie stwarza ryzyka wystąpienia groźnych dla życia powikłań. 2. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi, co do przeżycia w analizowanej grupie chorych leczonych pooperacyjnym napromienianiem, były: zaawansowanie guza (pT) i stan węzłów chłonnych (pN). 3. Pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka nie wpływa na poprawę całkowitego czasu przeżycia i przeżycia wolnego od nowotworu (DFS). W związku z tym nie może być rutynowo stosowane po nieoptymalnym leczeniu chirurgicznym. 4. Jediną grupą, która może odnieść korzyść z pooperacyjnego napromieniania są chorzy po stwierdzonej w badaniu mikroskopowym nieradykalnie wykonanej resekcji w zakresie żołądka (resekcja R1) i bez przerzutów w węzłach chłonnych (pN0), u których niemożliwe jest wykonanie powtórnej operacji w celu uzyskania radykalnego marginesu chirurgicznego.

The value of postoperative radiation therapy in advanced gastric cancer patients with poor prognostic factors

Surgery remains the basic form of treatment in cases of gastric cancer. However, to improve results other treatment methods are considered.

Purpose. The aim of the study was to investigate the efficacy of postoperative radiation therapy (RT) in gastric cancer patients (pts.).

Material and methods. Since 1984 to 1995 in Cancer Centre – Warsaw 85 consecutive pts. were irradiated using high energy photons following a total/subtotal resection for gastric cancer. Women: 26, men: 59. Age: range 30-77 yrs (mean-55 yrs), performance status: WHO 0-2. In 61 pts. radiotherapy was given as adjuvant modality (after R0 resection), whereas in 24 pts. it was given after R1 resection (microscopically positive surgical margin). D2 lymphadenectomy was performed in 10.5%, D1 in 76.5%, D0 in 13% of pts. Irradiation to a total dose of 43,2 – 60 Gy (mean: 50.6 Gy) in 1.8 – 2.0 Gy per fraction, 5 days

a week, was delivered to the gastric bed and regional lymph node area through parallel, opposed or oblique fields. Irradiation was well tolerated.

Results. The 5-year overall actuarial survival rate (OS) for the entire group was 37.5% (median survival time: 21 mo.). The disease-free survival rate (DFS) was 27.8% (median DFS time: 16 mo.). Independent survival related prognostic factors established using Cox multivariate analysis appeared to be: depth of tumour penetration (pT) and nodal involvement (pN). Neither the presence of microscopic residual disease (R1 resection) nor the type of lymph node dissection did show prognostic influence on survival after radiation therapy. The subset analysis by prognostic factors showed best overall survival rates (OS -79% at 5-year) for patients with negative nodal involvement, independent from pT status. Combination of the worst prognostic factors: pT3/T4 and pN+ led to survival rate of only 8%.

Conclusions. 1. Postoperative external beam RT in advanced gastric cancer patients is well tolerated and does not induce life-threatening complications. 2. Independent prognostic factor for OS in the treated group was the pT and the pN status. 3. Postoperative external beam RT for gastric cancer does not influence OS and DFS in patients treated primarily with non-optimal surgery and should not be recommended for routine use. 4. Only patients after microscopically positive gastric resection (R1) and without metastatic nodes (pN0), who cannot be reoperated, are possible candidates for postoperative RT.

Słowa kluczowe: pooperacyjna radioterapia, rak żołądka, czynniki rokownicze

Key words: postoperative radiotherapy, gastric cancer, prognostic factors

Wstęp

Zabieg operacyjny jest zasadniczą metodą leczenia zaawansowanego raka żołądka. Postępowaniem standardowym po radykalnej resekcji raka żołądka jest obserwacja.

Aktualne badania prowadzone w krajach zachodnich wykazują, że odsetek chorych na raka żołądka operowanych radykalnie wynosi 30-50% [1]. U pozostałych 50-70% chorych guz jest nieresekcyjny, lub wykonywana jest jedynie operacja paliatywna z pozostawieniem tkanki nowotworowej (resekcja R1, R2). Spośród chorych poddawanych resekcji radykalnej 5 lat przeżywa zaledwie połowa [2, 3]. W Polsce przeżycia 5-letnie chorych na raka żołądka w latach 1963-1971 wynosiły 7-8%, w latach 1977-1986 wynosiły 18,6%, a w latach 1987-1994 wzrosły do 25,9% [4, 5]. Aktualnie w polskich badaniach resekcyjność raka żołądka oceniana jest na 60-70%, a rak wczesny (T1) rozpoznawany jest w niewielkim odsetku przypadków – około 5-6% [5, 6].

Praktyka kliniczna pokazuje, że niepowodzenia operacyjnego leczenia raka żołądka, zarówno miejscowe jak i odległe, są zjawiskiem częstym. Niepowodzenia lokoregionalne stanowią od 25% do 69% wszystkich niepowodzeń operacyjnego leczenia raka żołądka [7-10]. Głównym miejscem niepowodzenia jest kikut żołądka lub zespolenie (27-60%), łoża żołądka i okolica pnia trzewnego (11-55%), regionalne węzły chłonne (43-52%). Zaawansowanie nowotworu w postaci nacieku tkanek otaczających i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych praktycznie uniemożliwia wyleczenie przy pomocy jednej tylko metody [11-17]. Pojęcie radykalizmu operacji jest nadal dyskutowane, a miejsce tzw. zabiegów poszerzonych (resekcja typu D2, D3) w rutynowej praktyce klinicznej nie jest jednoznacznie akceptowane [18]. Dla chorych w wyższym stopniu zaawansowania nowotworu nawet po radykalnej resekcji ryzyko nawrotu jest wysokie [2, 8, 9, 19].

Leczenie nawrotów raka żołądka stanowi trudny problem kliniczny. Z reguły niepowodzenia lokoregionalne pojawiają się w okresie do 2-3 lat po operacji, a zabiegi ratujące w takich przypadkach są technicznie trudne do wy-

konania i bardzo obciążające dla chorych [20-22]. Reoperacje dotyczą praktycznie wyłącznie przypadków z miejscowym nawrotem (kikut żołądka, zespolenie), znacznie rzadziej węzłowym. W nawrotach po totalnej resekcji żołądka z reguły stosowane jest leczenie objawowe [3, 10, 23-25].

Radioterapia jako uzupełniające leczenie po operacji raka żołądka nie jest rutynowo zalecana. Jej zastosowanie pozostaje kwestią kontrowersyjną, gdyż brak jest jednoznacznych dowodów na to, że ma ona wpływ na odległe wyniki leczenia operowanych chorych. Niemniej jednak stwierdzany w badaniach klinicznych i autopsyjnych wysoki odsetek lokoregionalnych niepowodzeń chirurgicznego leczenia raka żołądka uzasadnia poszukiwanie skutecznego leczenia uzupełniającego. Dotyczy to przede wszystkim chorych, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność czynników ryzyka lokoregionalnego niepowodzenia leczenia. Do tych czynników należą: nacieki całej grubości ściany żołądka (pT3-4), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN1-2), brak radykalizmu mikroskopowego w linii cięcia chirurgicznego (resekcja R1) po operacji wykonanej z intencją wyleczenia. Niektóre prace z wiodących ośrodków onkologicznych na świecie prezentują pogląd, że pooperacyjne napromienianie może znaleźć zastosowanie w wyselekcjonowanych grupach chorych na zaawansowanego raka żołądka, gdyż jest stosunkowo dobrze tolerowane i może wpływać na zmniejszenie ilości miejscowych niepowodzeń po zabiegach operacyjnych [16, 17, 19, 26-33]. W piśmiennictwie polskim brak jest opracowań dotyczących zastosowania radioterapii w leczeniu raka żołądka.

W Centrum Onkologii–Instytucie w Warszawie, w Zakładzie Teleradioterapii (kierownik: prof. A. Hliniak), w latach 1984-1995 przeprowadzono badanie na grupie 85 chorych, mające na celu określenie roli pooperacyjnej radioterapii chorych na raka żołądka. Przy doborze metody leczenia, określeniu obszaru napromienianego oraz dawek frakcyjnych i całkowitych oparto się na pracach pochodzących ze Stanów Zjednoczonych, opublikowanych przez Gundersona [7, 16].

Cel pracy

1. Ocena odczynów popromiennych wczesnych i późnych u chorych napromienianych pooperacyjnie z powodu raka żołądka.
2. Analiza wpływu badanych czynników rokowniczych na wyniki leczenia pooperacyjnym napromienieniem chorych na zaawansowanego raka żołądka.
3. Wyodrębnienie grupy chorych na zaawansowanego raka żołądka, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia pooperacyjnym napromienieniem.

Materiał i metoda

Napromieniano pooperacyjnie 85 chorych, wśród których było 26 kobiet i 59 mężczyzn w wieku od 30 do 77 lat, średnia wieku 55 lat. U wszystkich chorych rozpoznanie raka żołądka było potwierdzone badaniem mikroskopowym materiału pooperacyjnego. Podstawą kwalifikacji do napromieniania było stwierdzenie w badaniu histopatologicznym któregoś z następujących czynników ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia operacyjnego:

- naciek całej grubości ściany żołądka (pT3/T4),
- obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN1-2),
- brak radykalizmu mikroskopowego w linii cięcia chirurgicznego (resekcja R1).

U 63,5% chorych wykonany został zabieg polegający na wycięciu części przedodźwiernikowej żołądka wraz z guzem, określanej też jako resekcja częściowa dolna (dystalna). W 33% przypadków wykonano całkowite wycięcie żołądka, a u 3,5% chorych prawie całkowite wycięcie górne żołądka, określane też jako resekcja subtotalna proksymalna.

U 61 chorych (71,8%) w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego (ściana żołądka) zabieg określono jako mikroskopowo doszczętny (resekcja R0). W 24 przypadkach (28,2%) stwierdzano komórki nowotworowe w jednej (20/85 = 23,5%) lub obydwu (4/85 = 4,7%) liniach cięcia chirurgicznego. U tych chorych określono zakres resekcji guza jako R1.

W zgromadzonym materiale klinicznym wycięcie węzłów chłonnych typu D1 (patolog nie podał ilości zbadanych węzłów chłonnych lub podana ilość była mniejsza niż 15) wykonano u 65 chorych (76,5%), a typu D2 (usunięto i zbadano 15 lub więcej węzłów chłonnych) u 9 chorych (10,5%). W 11 przypadkach (13%) zabieg oceniono jako typu D0, to znaczy bez usuwania węzłów chłonnych. Liczba węzłów chłonnych ocenianych w preparacie pooperacyjnym wynosiła od 0 do 31, średnio 7, a liczba zajętych przerzutami węzłów od 0 do 31, średnio 4. W badanym materiale dominowali chorzy w późnych stopniach zaawansowania nowotworu: III^o – 50/85 (59%), II^o – 17/85 (20%), I^o – 7/85 (8%).

U 11 chorych (13%) nie udało się określić stopnia zaawansowania z powodu braku oceny węzłów chłonnych. W ocenie histopatologicznej typu raka według Laurena: typ jelitowy stwierdzono w 35,8% przypadków (30/85 chorych), a rozlany w 65% (55/85 chorych). Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia pooperacyjnym napromienieniem byli w dobrym stanie ogólnym, 0-2 stopień wg WHO.

Obszar napromieniany zawierał: lożę żołądka i regionalne węzły chłonne (węzły wpustu, obu krzywizn żołądka, pnia trzewnego, okołodźwiernikowe, żołądkowo-dwunastnicze, trzustkowo-dwunastnicze, trzustkowe górne). W indywidualnych przypadkach, w zależności od położenia guza w żołądku, napromieniano również węzły wnęki śledziony i wątroby, a przy zmianach zlokalizowanych proksymalnie w żołądku węzły chłonne okołoprzełykowe w odcinku dolnym. Węzły okołoaortalne do wysokości kręgu L3 i kręzkowe górne również znajdowały się w tak zaplanowanym polu.

W każdym przypadku zakres obszaru napromieniania określany był indywidualnie na podstawie informacji o położeniu guza, uzyskanych metodami radiologicznymi i opisu operacji. Chorych napromieniano promieniami Co-60 lub fotonami X o energii 4-15 MeV, techniką 2 pól przeciwległych, pól klinowanych lub mieszaną. Stosowano dawki frakcyjne 1,8–2 Gy. Dwóch chorych nie ukończyło zaplanowanego leczenia. Poza jednym przypadkiem chorej, która przerwała leczenie na własne żądanie po otrzymaniu dawki 10,8 Gy, podana u pozostałych chorych dawka całkowita zawierała się pomiędzy 43,2 Gy a 60 Gy. Średnia dawka wynosiła 50,6 Gy.

Analiza statystyczna

Analizie poddano całkowity czas przeżycia chorych i czas przeżycia wolny od choroby (DFS). Prognozowane krzywe przeżycia obliczono metodą Kaplana–Meiera.

Analizę wielowymiarową wpływu poszczególnych czynników rokowniczych na całkowity czas przeżycia i czas przeżycia wolny od choroby przeprowadzono w oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Stopień zaawansowania nowotworu pT i pN oraz typ histologiczny według Laurena włączono do modelu jako powszechnie uznane czynniki rokownicze. Testowano znaczenie dla rokowania co do przeżycia całkowitego i wolnego od choroby takich czynników jak: radykalność operacji w zakresie guza (R) i węzłów chłonnych (D), oceniony w badaniu histopatologicznym stan torebki węzłów chłonnych, obecność zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń chłonnych, odsetek zajętych przerzutami węzłów chłonnych w stosunku do liczby węzłów usuniętych śródoperacyjnie, czas jaki upłynął od zabiegu operacyjnego do dnia rozpoczęcia napromieniania. W modelu pozostawiono te zmienne, dla których poziom krytyczny testu był mniejszy od jednej dziesiątej ($p < 0,1$). Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. W procesie dopasowywania modeli posłużono się metodami graficznymi. W oparciu o model, posługując się tzw. Indeksami Coxa wyłoniono grupy ryzyka, dla których wykreślono krzywe Kaplana–Meiera.

Wyniki

Chorzy dobrze tolerowali leczenie napromienieniem. U 46 chorych (54%) w trakcie napromieniania nie obserwowano żadnych dolegliwości. U 31 chorych (36,5%) występowały tylko niewielkie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, nie wymagające stosowania leków. Leki łagodzące objawy ostrego odczynu stosowano u 8 chorych, w tym dodatkowo 4 chorych wymagało przerwy w napromienianiu.

Po napromienianiu nie obserwowano nasilonych odczynów późnych. Nie stwierdzono zgonów z powodu powikłań po radioterapii.

Późny odczyn popromienny oceniono w oparciu o skalę odczynów RTOG/EORTC [34]. Nie obserwowano nasilenia odczynu w stopniu przekraczającym 2 stopień w tej skali.

Jako niepowodzenie lokoregionalne przyjęto stwierdzenie obecności nacieku nowotworowego w łożu żołądka (regionalnych węzłach chłonnych lub tkankach przy-

Tabela I. Wyniki analizy wielowymiarowej testowanych zmiennych w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia chorych po leczeniu skojarzonym (n=85)

analizowana zmienna	wartość krytyczna testu – p
zaawansowanie guza pierwotnego (pT)	0,0187
stan węzłów chłonnych (pN)	0,00005
typ histopatologiczny Laurena	0,8881
zakres resekcji guza (R)	0,9120
zakres wycięcia węzłów chłonnych (D)	0,7607
zatory z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych	0,2688
naciek torebek przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych	0,3580
odsetek zajętych przerzutami węzłów chłonnych – 0% < i < 50%	0,0703
odsetek zajętych przerzutami węzłów chłonnych – 50% < i < 100%	0,5920
czas od operacji do napromieniania w miesiącach	0,3269

ległych zajętych przez ciągłość), zespoleniu, kikucie żołądka.

Za niepowodzenia odległe przyjęto wszystkie przypadki rozsiewu krwiopochodnego i śródtrzewnowego i podzielono je na: zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej (wątroba, otrzewna, jajniki, nadnercza, nerki, śledziona) i poza jamą brzuszną (płuca, kości, mózg, węzły chłonne nadobojczykowe).

Zarówno niepowodzenia lokoregionalne, jak i odległe stanowiły równie częstą przyczynę niepowodzeń leczenia. Niepowodzenia lokoregionalne stwierdzono u 21 chorych w okresie od 6 do 25 miesięcy, średnio 11 miesięcy. Przerzuty (niepowodzenia) odległe wystąpiły u 24 chorych w okresie od 10 do 52 miesięcy, średnio po 35,7 miesiącach. Wystąpienie obu zdarzeń w krótkim odstępie czasowym – do 3 tygodni – stwierdzano w 7 przypadkach.

U 14 chorych (16,5%) zdiagnozowano wyłącznie niepowodzenie lokoregionalne, u 17 chorych (20%) stwierdzono wyłącznie niepowodzenie odległe. Najczęstszą lokalizacją niepowodzeń lokoregionalnych były: łoża żołądka (w 16 przypadkach), zespolenie (w 6 przypadkach), kikut żołądka (w 4 przypadkach). Obecność niepowodzeń odległych zanotowano najczęściej w obrębie jamy brzusznej: w wątrobie (u 12 chorych) oraz jako wysiew w otrzewnej (u 6 chorych). Przerzuty poza jamą brzuszną dotyczyły: płuc w 5 przypadkach, węzłów nadobojczykowych w 2, oraz jajników, mózgu, węzłów pachowych, kręgosłupa i skóry – po jednym przypadku. Zarówno niepowodzenia lokoregionalne, jak i odległe, dotyczyły głównie chorych o zaawansowaniu guza pierwotnego pT3-4, oraz chorych, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych (pN+). U co trzeciego chorego z zaawansowanym guzem pierwotnym wystąpiło niepowodzenie leczenia.

Grupa 24 chorych poddana została resekcji określonej na podstawie badania mikroskopowego jako nieradykalna (resekcja R1). W grupie tej przeważało zaawansowanie guza pierwotnego pT3 (71% chorych). U 67% chorych stwierdzano obecność przerzutów w węzłach chłonnych (pN+). Średnia dawka napromieniania w tej grupie wyniosła 48,2 Gy. W okresie obserwacji od 3 do 138 miesięcy (średnio: 33,4 miesiąca) u 13 chorych zaobserwowano wystąpienie niepowodzenia leczenia. Stwierdzono 10 przypadków niepowodzeń lokoregionalnych

oraz 5 przypadków niepowodzeń odległych. Łącznie niepowodzenia leczenia wystąpiły u 54% chorych z tej grupy, podczas gdy w grupie chorych poddanych operacji radykalnej w zakresie żołądka (resekcja R0) odsetek niepowodzeń wynosił 41%. Mediana przeżycia po leczeniu chorych z pozostawionym naciekiem mikroskopowym w linii cięcia wyniosła 16 miesięcy, a mediana przeżycia bez nowotworu (DFS) – 13,5 miesiąca.

Dla oceny wyników leczenia przyjęto:

1. Całkowity czas przeżycia liczony od pierwszego dnia napromieniania do dnia zgonu lub daty ostatniej informacji o chorym.
2. Czas przeżycia wolny od choroby (nowotworu) – (DFS) liczony od pierwszego dnia napromieniania do dnia wystąpienia niepowodzenia lokoregionalnego, niepowodzenia odległego lub zgonu.

Prawdopodobieństwo przeżycia dla całej leczonej grupy wyniosło: 2 lata – 51%, 5 lat – 37,5%. Prawdopodobieństwo przeżycia 2 i 5 lat bez objawów choroby wyniosło odpowiednio: 42,6% i 27,8%.

Analiza statystyczna potwierdziła istotny wpływ cechy pT, a szczególnie istotny cechy pN na całkowity czas przeżycia chorych po leczeniu operacją i napromienianiem. W tym materiale ani typ zróżnicowania histologicznego według Laurena, ani czas jaki upłynął od dnia operacji do dnia rozpoczęcia napromieniania, nie okazał się istotny statystycznie. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic w przeżyciach w zależności od: radykalności operacji w zakresie żołądka (R) oraz w zakresie węzłów chłonnych (D), ani pozostałych badanych czynników (Tabela I).

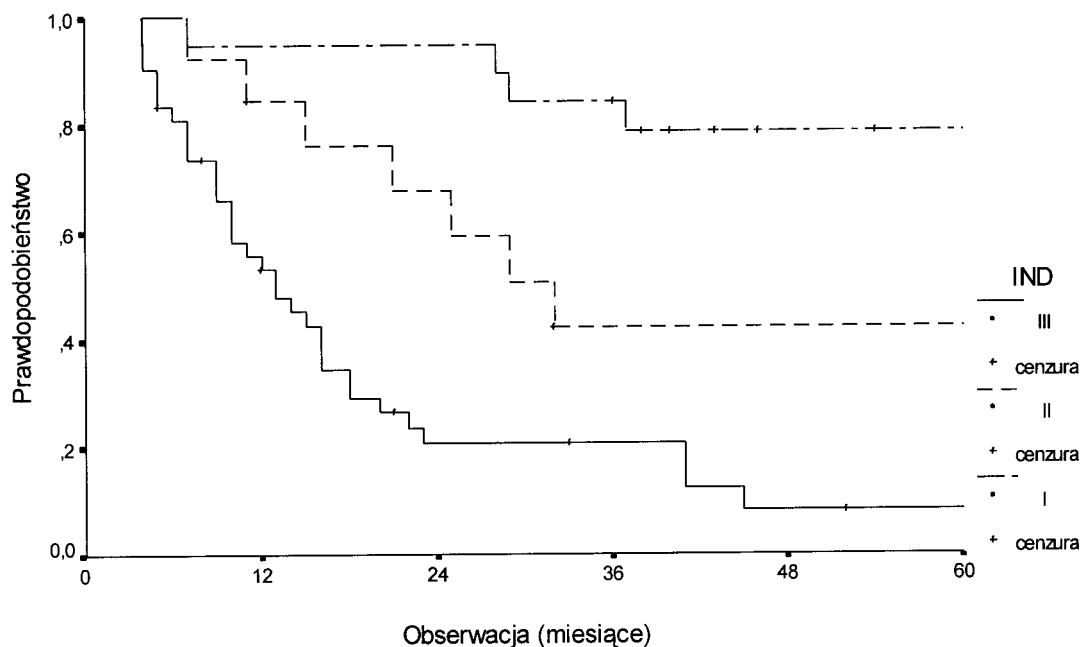
Na podstawie indeksu Coxa wyłoniono grupy chorych najlepiej i najgorzej rokujących (Tabela II). Prognozowane 2 i 5 letnie przeżycia chorych o gorszym rokowaniu (pT3+pT4, N+) wynosiły 21% i 8%, w porównaniu do grupy o lepszym rokowaniu (każde pT,

Tabela II. Cechy wyróżniające poszczególne grupy ryzyka w odniesieniu do przeżycia po leczeniu

grupa ryzyka	cecha pT	cecha pN
I (lepsze rokowanie)	pT1+pT2 i pT3+pT4	pN0
II (średnie rokowanie)	pT1+pT2	pN+
III (gorsze rokowanie)	pT3+pT4	pN+

N0), w której odsetek przeżyć 2 i 5 letnich wynosił odpowiednio 95% i 79% (Rycina 1). W analizie czasu przeżycia bez objawów nowotworu stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami pN0

zaawansowanie guza pierwotnego determinuje losy chorych po leczeniu operacją i napromienianiu. Cecha pN jest również dominującym parametrem rokowniczym co do przeżycia bezobjawowego. Wydaje się, że czynnik



Rycina 1. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia w poszczególnych grupach ryzyka, n=85
Oznaczenia: IND I, II, III – grupy ryzyka wyodrębnione na podstawie obliczeń Indeksu Coxa
cenzura – obserwacja cenzurowana (obserwacja zakończona bez wystąpienia zdarzenia, jakim jest zgon)

i pN+ oraz grupami z obecnością lub bez zatorów nowotworowych w naczyniach chłonnych (Tabela III). Prognozowane przeżycia bezobjawowe w poszczegól-

ten powinien być przede wszystkim brany pod uwagę przy rozważaniu kwalifikacji chorych do uzupełniającego leczenia napromienianiem.

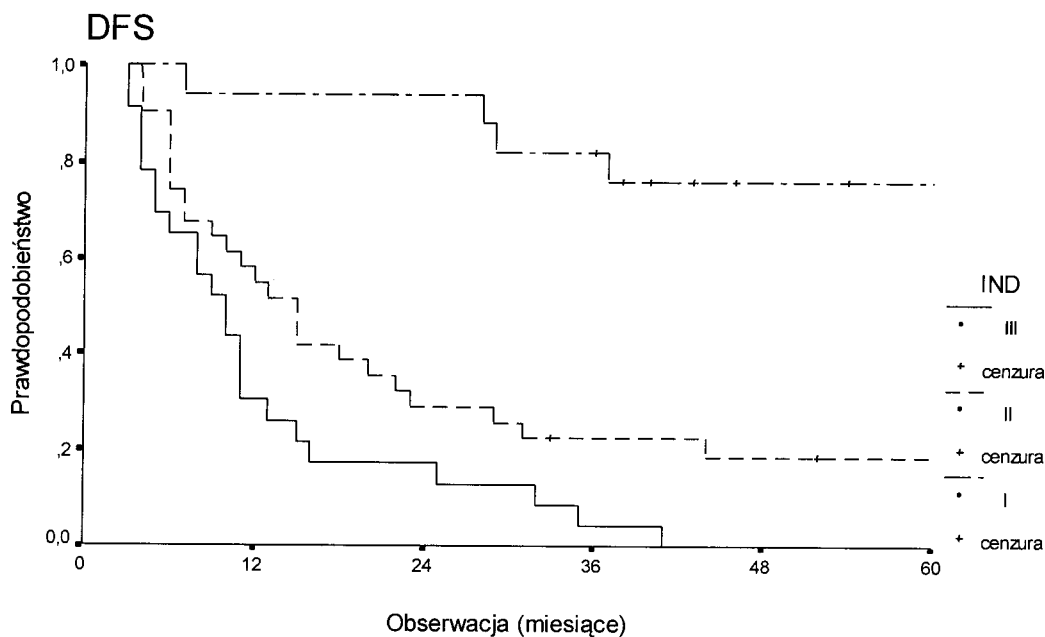
Tabela III. Wyniki analizy wielowymiarowej testowanych zmiennych w odniesieniu do czasu przeżycia po leczeniu bez objawów choroby (DFS), n=85

analizowana zmienna	wartość krytyczna testu p
zaawansowanie guza pierwotnego (pT)	0,1857
stan węzłów chłonnych (pN)	0,0007
typ histologiczny według Laurena	0,8884
zakres resekcji guza (R)	0,5572
zakres wycięcia węzłów chłonnych (D)	0,9344
zatory z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych	0,0458
naciek torebek zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych	0,0901
odsetek zajętych przerzutami węzłów chłonnych – $0\% < i < 50\%$	0,9153
odsetek zajętych przerzutami węzłów chłonnych – $50\% \leq i < 100\%$	0,3211
czas od operacji do napromieniania w miesiącach	0,2041

nych grupach wyniosły: dla grupy o gorszym rokowaniu (pN+, zatory+) – 2 lata – 17%, 5 lat – 0%. Dla grupy o rokowaniu lepszym (pN0, zatory +/-) – 2 lata 94%, 5 lat – 76% (Tabela IV i Rycina 2). Na podstawie przeprowadzonej analizy należy sądzić, że czynnik zaawansowania klinicznego nowotworu, jakim jest stan węzłów chłonnych, w znacząco większym stopniu niż

Tabela IV. Cechy wyróżniające poszczególne grupy ryzyka w odniesieniu do przeżycia po leczeniu wolnego od nowotworu (DFS)

grupa ryzyka	cecha N	zatory
I (lepsze rokowanie)	pN0	(+/-)
II (średnie rokowanie)	pN+	(-)
III (gorsze rokowanie)	pN+	(+)



Rycina 2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby w poszczególnych grupach ryzyka, n=85

Oznaczenia: DFS – czas przeżycia bez objawów nowotworu IND I, II, III – grupy ryzyka wyodrębnione na podstawie obliczeń Indeksu Cox'a cenzura – obserwacja cenzurowana (obserwacja zakończona bez wystąpienia zdarzenia, jakim jest niepowodzenie lokoregionalne lub odległe)

Omówienie

W badaniach prowadzonych w krajach zachodnich w latach 70. i 80. stwierdzono, że zarówno radioterapia jak i chemioterapia mogą mieć znaczenie w paliatywnym leczeniu raka żołądka [35-37]. Wykazano, że u chorych z guzem resztkowym po operacji zastosowanie radio/chemioterapii może zmniejszyć ilość lokoregionalnych niepowodzeń i wydłużyć przeżycia [16, 28, 38]. Osiągnięcia światowej nauki w zakresie leczenia raka żołądka z udziałem pooperacyjnej radioterapii nie są znaczące. Opublikowano dotychczas wyniki 6 randomizowanych badań III fazy [28, 29, 31, 37, 39, 40], z czego tylko 2 dotyczą adiuwantowego zastosowania radioterapii, również z udziałem chemioterapii, po radykalnym zabiegu chirurgicznym.

W 1984 r. Moertel [31] opracował wnioski z kontrolowanego doświadczenia klinicznego przeprowadzonego w Klinice Braci Mayo w USA, w którym porównywano wyniki leczenia chorych pooperacyjnym napromienianiem na łożę żołądka do dawki 37,5 Gy z chemioterapią z udziałem 5-fluorouracylu z wynikami samej operacji. W tym badaniu uzyskano statystycznie istotną poprawę przeżycia 5-letniego chorych po leczeniu adiuwantowym (23%) w porównaniu do chorych jedynie operowanych (4%). Okazało się jednak, że chorzy, którzy byli randomizowani do leczenia skojarzonego, a następnie go odmówili, mieli najlepsze, bo wynoszące aż 30% wyniki 5-letniego przeżycia. Wcześniejsze badanie Denta z 1979 r. na materiale 35 chorych z nowotworem zaawansowanym lokoregionalnie po radykalnej resekcji w zakresie żołądka wykazało w obserwacji 2-letniej negatywny wpływ leczenia uzupełniającego w porównaniu z samą operacją [29]. Pozostałe badania randomizowane obejmowały również cho-

rych z guzem nieresekcyjnym lub rezydualnym po operacji, co istotnie utrudniło ocenę wyników [28, 37, 39, 40]. W latach 80. podejmowano kolejne próby optymalizacji radykalnego leczenia raka żołądka. Mimo udziału szeregu ośrodków o światowej renomie i stosowaniu złożonych koncepcji leczenia w różnych sekwencjach, jak: chemioterapia, radioterapia z pól zewnętrznych, radioterapia śródoperacyjna, nie uzyskano odpowiedzi na pytanie o rzeczywistą wartość leczenia adiuwantowego w zapobieganiu nawrotom i rozsiewowi nowotworu czy przedłużaniu życia operowanych chorych [30, 41]. Przyczyną mogły stać się: zbyt mała ilość pacjentów kwalifikowanych do badań klinicznych, nieoptymalne dawki zarówno radio- jak i chemioterapii stosowane w leczeniu adiuwantowym, jak również niejednorodność grup, do których włączano także pacjentów po nieradykalnych zabiegach z chorobą rezydualną: mikro- lub makroskopową [15, 30, 42]. Uniemożliwiło to jednoznaczną interpretację wyników leczenia, a rola radioterapii o założeniu adiuwantowym pozostaje niesprecyzowana [30, 41, 43]. Głównym powodem, dla którego leczenie pooperacyjne w tym nowotworze pozostaje nadal w sferze zainteresowań, są niepowodzenia lokoregionalne, stanowiące istotny element uniemożliwiający trwałe wyleczenie i będące poważnym problemem w leczeniu objawowym.

Czynniki rokownicze

Zasadniczo czynniki rokownicze w raku żołądka dzieli się na zależne i niezależne od rozległości zabiegu operacyjnego. Czynniki zależne od przeprowadzonego zabiegu operacyjnego to: niekompletna resekcja mikro- lub makroskopowa guza (44-47) oraz ilość usuniętych węzłów chłonnych i stosunek liczby węzłów chłonnych zawierających przerzuty do liczby usuniętych węzłów [9,

46, 48-50]. Czynniki niezależne od przeprowadzonej operacji to: obecność przerzutów w węzłach chłonnych (pN) i głębokość nacieku w ścianie żołądka (pT) [46-48, 51-53].

Przeprowadzona analiza wielowymiarowa w materiale własnym potwierdziła znaczenie rokowniczych cech pT i pN, a stan węzłów chłonnych wykazywał najsilniejszy wpływ zarówno na całkowity czas przeżycia, jak i czas przeżycia bez objawów nowotworu (DFS). W analizowanym materiale klinicznym mikroskopowo nieradykalny margines cięcia chirurgicznego stwierdzono głównie u chorych w stopniu zaawansowania pT3 pierwotnego guza. Chorzy ci byli napromieniani według reguł obowiązujących dla całej badanej grupy. Analiza niepowodzeń leczenia wykazała, że w grupie 24 chorych po nieradykalnej resekcji w zakresie żołądka (R1), niepowodzenia wystąpiły u 62,5%, a w grupie 61 chorych po operacji radykalnej (R0) u 49%. W przeprowadzonej analizie wielowymiarowej nie wykazano wpływu cechy R na przeżycia bez objawów choroby. Czynnikiem ten nie miał również cech rokowniczych, co do oczekiwanej długości przeżycia chorych po zastosowanym leczeniu. Podobne obserwacje poczynili inni Autorzy, przedstawiając wyniki leczenia uzupełniającego z zastosowaniem radioterapii. Gunderson i Hoskins [16] analizując dane z Massachusetts General Hospital wykazali poprawę 3-letniego przeżycia w grupie chorych z pozostawionym naciekiem mikroskopowym, otrzymujących po zabiegu operacyjnym agresywne leczenie skojarzone w porównaniu z grupą chorych nie poddanych pooperacyjnej terapii (43% vs 20%). W wynikach pracy Autorzy podali, że mediana przeżycia chorych po radykalnej resekcji żołądka, ale ze stwierdzonymi w badaniu histopatologicznym czynnikami złej prognozy i chorych z mikroskopowo nieradykalnym marginesem chirurgicznym wynosiła w obu przypadkach 24 miesiące, co według Autorów wyraźnie wskazywało na skuteczność oddziaływania pooperacyjnej radioterapii na mikroskopowe ogniska choroby. W tym badaniu występowanie wznów miejscowych stwierdzono z podobną częstością w obu grupach chorych: u 14% chorych po resekcji R0 i u 13% z naciekiem mikroskopowym w linii cięcia (po resekcji R1).

Autorzy podsumowujący wyniki badania amerykańskiej Grupy do Badań Nowotworów Przewodu Pokarmowego – GITSG [39] również zaobserwowali pewien wpływ radioterapii na poprawę przeżycia chorych z nieradykalnym marginesem chirurgicznym, ale efekt ten zanikał w obserwacji 3-letniej. Mediana przeżycia chorych po resekcji R1 i następowym napromienianiu wynosiła: w materiale GITSG – 17 miesięcy, a według danych Gez [54] – 19 miesięcy. Gunderson [27] stwierdził, że 5-letnie przeżycie chorych po resekcji R1 oraz następowej radio- i chemioterapii wynosi 10-20%. Podobny odsetek podawał Caudry [55].

Allum [28] wykazał różnicę w częstości nawrotów lokoregionalnych po leczeniu pooperacyjnym napromienianiem chorych po nieradykalnej resekcji (R1), w stosunku do chorych wyłącznie operowanych, wskazu-

jącą na korzyści płynące z leczenia pooperacyjnego. Niestety pozostało to bez wpływu na 5-letnie przeżycie chorych.

Z kolei według wyników badania przeprowadzonego przez Regine [56] statystycznie istotna poprawa miejscowych wyleczeń (93% vs 55%) dotyczyła wyłącznie tych chorych napromienianych, u których margines operacyjny był mikroskopowo radykalny (resekcja R0). Przedstawiona w pracy tego Autora mediana przeżycia chorych po resekcji R1 i leczeniu uzupełniającym wyniosła 14 miesięcy, a przeżycie 5-letnie 10%, natomiast w przypadku chorych wyłącznie operowanych odpowiednio: 8 miesięcy i 11%.

Nieradykalny margines chirurgiczny, stwierdzony badaniem mikroskopowym, jest uznawany obecnie za niezależny czynnik rokowniczy [45, 47, 53, 57]. Wartość rokownicza tego czynnika nie została potwierdzona w analizie wielowymiarowej własnego materiału klinicznego. Może to pośrednio świadczyć o skuteczności leczenia napromienianiem chorych po operacjach mikroskopowo nieradykalnych (R1), dla których uzyskane tym leczeniem prawdopodobieństwo przeżycia nie różniło się istotnie od prawdopodobieństwa przeżycia pozostałych chorych po radykalnej resekcji (R0).

Przeżycie chorych po leczeniu pooperacyjnym napromienianiem

Oceniono prognozowane przeżycie 2 i 5-letnie w grupie 85 chorych na raka żołądka. Wyniki kształtują się następująco: przeżycie 2 lat po leczeniu wyniosło 51%, podczas gdy 5 lat: 37,5%. Mediana przeżycia wyniosła 21 miesięcy.

Wśród badaczy zajmujących się zagadnieniem leczenia chorych na raka żołądka nie ma zgodności co do skuteczności leczenia pooperacyjnego, a w piśmiennictwie trudno jest znaleźć prace mówiące o zastosowaniu samej pooperacyjnej radioterapii. W podsumowaniu dokonanych przez Gerarda w 1978 r. 2-letnie przeżycie chorych napromienianych pooperacyjnie (część z nich otrzymywała 5-fluorouracyl) wyniosło 45%, a mediana przeżycia sięgała 70 tygodni [58]. Analiza wyników badania Moertela z 1984 r. wykazała, że przeżycie było lepsze dla chorych z grupy leczonej pooperacyjnie, w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie zabiegowi operacyjnemu, choć bez znamienności statystycznej (20% w stosunku do 12%) [31]. Allum w badaniu randomizowanym przeprowadzonym na 436 chorych nie zaobserwował poprawy przeżycia chorych po leczeniu pooperacyjnym w porównaniu z samą operacją (z tym, że u 29% analizowanych chorych stwierdzano rezydualny guz po zabiegu – resekcja R2, a u 18% chorych mikroskopowo nieradykalne marginesy chirurgiczne – resekcja R1) [28]. Horvath w 1990 r. stosował po operacji radioterapię i chemioterapię według schematu FAM, podając medianę przeżycia chorych wynoszącą 39 miesięcy, a medianę czasu do wznowy – 40 miesięcy [59]. W doniesieniu z 1987 r. Caudry podawał, że napromienianiem do dawki 40-50 Gy, poprzedzonym podaniem 1 kursu chemioterapii według FAM, uzyskał u chorych

z wysokim ryzykiem wznowy 23% przeżycia 4-letniego [60]. W analizowanej grupie znajdowali się zarówno chorzy po operacjach radykalnych, jak i z pozostawionym naciekiem mikroskopowym (resekcja R1) lub makroskopowym (resekcja R2). Autor stwierdził, że zastosowanie chemioterapii w tym badaniu nie miało wpływu na przeżycia, a dawkę napromieniania uznał za niedostatecznie wysoką. Gez w 1981 r. stosując u chorych po radykalnej resekcji w zakresie żołądka napromienianie i 5-fluorouracyl, otrzymał medianę przeżycia wynoszącą 21 miesięcy [54]. Calvo w pracy z 1989 r. [61] uzyskał medianę przeżycia chorych po pooperacyjnej radioterapii wynoszącą 13 miesięcy, a w pracy z 1992 r. [26] podawał przeżycie całkowite chorych po radioterapii (napromienianie z pól zewnętrznych i śródoperacyjne) wynoszące: 33% w przypadkach z przechodzeniem nacieku poza warstwę surowiczą i 56%, gdy naciek nie przekraczał tej warstwy. Dulce w badaniu z 1991 r. stosując teleradioterapię i radioterapię śródoperacyjną u chorych w III stopniu zaawansowania, podawał medianę przeżycia 12 miesięcy, a przeżycie 2-letnie wynoszące 67% [62]. W tym badaniu wszystkie wznovy wystąpiły w ciągu 1 roku po leczeniu. Regine stosował chemio- i radioterapię u pacjentów z guzem o zaawansowaniu T3 lub T4 po resekcji radykalnej [56]. Uzyskał pewną poprawę przeżycia u chorych otrzymujących leczenie pooperacyjne w porównaniu z chorymi wyłącznie operowanymi (przeżycie 5 lat odpowiednio: 16% i 8%). Efekt ten był prawdopodobnie związany z poprawą kontroli miejscowej po leczeniu skojarzonym, gdyż nie stwierdzono wpływu chemioterapii na częstość występowania odległych przerzutów.

Prognozowane 5-letnie przeżycie całkowite pacjentów w materiale własnym, wynoszące 37,5%, jest zbliżone do podawanych w piśmiennictwie dla chorych otrzymujących leczenie pooperacyjne po operacjach radykalnych z obecnością czynników ryzyka wznowy nowotworu, lub po operacjach nieradykalnych typu: resekcja R1 i/lub limfadenektomia D1. Dla porównania, u chorych napromienianych z tych samych wskazań: Martinez-Monge [63] podawał odsetki 5-letniego przeżycia rzędu 38%, Calvo [26] – 39%, Slot [64] – 26%, Regine [56] – 22%. Jedyne Coquard zwrócił uwagę na znacząco wyższe, bo wynoszące 47%, wyniki 5-letniego przeżycia dotyczące chorych napromienianych po operacjach o zdecydowanie ograniczonym zasięgu w zakresie węzłów chłonnych [65].

Hallisey opublikował w 1994 r. ostateczne wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, w którym 5-letnie przeżycie chorych po leczeniu uzupełniającym radioterapią do dawki 45-50 Gy wyniosło zaledwie 12% [66].

Wszyscy cytowani powyżej Autorzy podkreślają niezadowalające, jeśli chodzi o długość przeżycia, wyniki pooperacyjnego leczenia chorych na raka żołądka. Autorzy doniesień na temat jednoczesowego zastosowania pooperacyjnej radio- i chemioterapii w leczeniu raka żołądka uważają, że schematy chemioterapii stosowane w dotychczasowych próbach klinicznych nie miały istotnego wpły-

wu ani na zmniejszenie częstości występowania przerzutów odległych, ani na wydłużenie całkowitego czasu życia chorych [32, 38, 40, 41, 43, 56, 66-69].

Przeżycie wolne od nowotworu

Badania omawiające wyniki leczenia zaawansowanego raka żołądka, zarówno samą operacją, jak i z udziałem leczenia uzupełniającego, wykazały, że około 80% wznów nowotworu lub zgonów z tej przyczyny występuje w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu [29, 31, 44, 46, 69-71].

Jak wynika z własnych obserwacji, niepowodzenia leczenia wystąpiły u ponad 70% analizowanych chorych. Ich przyczyną były zarówno odległe przerzuty, jak i niepowodzenia lokoregionalne. Tych chorych, u których nie poznano rzeczywistej przyczyny zgonu, również zaliczono do niepowodzeń leczenia. Licząc poszczególne stwierdzone niepowodzenia jako pojedyncze zdarzenia w trakcie obserwacji zauważono, że 78% z nich dotyczyło obszaru jamy brzusznej, z czego lokalizację lokoregionalną odnotowano w 46% przypadków. W 32% wystąpiły niepowodzenia odległe w obrębie jamy brzusznej (wątroba, otrzewna). W 22% przypadków wystąpiły niepowodzenia odległe poza jamę brzuszną. Niepowodzenia lokoregionalne dotyczyły 21 chorych. Główną lokalizacją (ponad 60%) była łoża żołądka, na drugim miejscu zespolenie, potem kikut żołądka. Prawie wszystkie zanotowane niepowodzenia lokoregionalne ujawniły się w czasie do 2 lat po leczeniu, średnio po 11 miesiącach. Przerzuty odległe występowały również po tym okresie, do około 4 lat po leczeniu, średnio po 16 miesiącach. Obserwacja ta jest podobna do cytowanych powyżej doniesień innych Autorów [29, 31, 44, 46, 70, 71]. W grupie chorych leczonych pooperacyjnie z zastosowaniem radioterapii i chemioterapii Regine podawał wystąpienie niepowodzeń lokoregionalnych u 41%, a przerzutów odległych u 49% chorych w czasie 2 lat obserwacji po leczeniu, z czego połowa była zlokalizowana w jamie brzusznej [56]. Autor zwrócił uwagę na fakt, że stosując leczenie pooperacyjne, uzyskał znacząco wyższy odsetek miejscowych wyleczeń chorych (93%) w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie zabiegowi operacyjnemu (55%). Publikując wyniki swego badania, Gunderson i Hoskins [16] stwierdzili 14% niepowodzeń lokoregionalnych raka żołądka po leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny, a Mortel [31] – 39% (w porównaniu z 54% w grupie kontrolnej). Hallisey obserwował wznovy lokoregionalne u 8% chorych po leczeniu uzupełniającym radioterapią w stosunku do 22% bez tego leczenia [66]. Jak podano uprzednio, operacje ratujące dla pacjentów z miejscowym nawrotem nowotworu są trudne technicznie i uwiecznione powodzeniem w niewielkim odsetku przypadków.

W materiale własnym oceniono prognozowane przeżycia 2 i 5-letnie bez objawów nowotworu. Stanowiły one odpowiednio: 42,6% i 27,8%. Mediana czasu przeżycia wolnego od nowotworu wyniosła 16 miesięcy. W piśmiennictwie spotykamy podobne odsetki 5-letniego przeżycia bezobjawowego po operacji i leczeniu uzupełniającym chorych z zaawansowanym rakiem żołądka. W materiale

Gundersona [7] wyniosły one 19%, a według danych Landry 26% [9]. Również Avizonis [72] przedstawił podobne wyniki leczenia: według tych danych 27% chorych przeżyło 5 lat bez objawów nowotworu. Z kolei Martinez-Monge [63] i Coquard [65] u ponad 50% chorych nie obserwowali nawrotu raka w 5 lat po leczeniu uzupełniającym i sugerowali znaczną skuteczność podanej dawki napromieniania wysokości 45-50 Gy w niszczeniu subklinicznych ognisk nowotworu.

Po zastosowaniu napromieniania nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu chorych po operacji mikroskopowo nieradykalnej (R1) i radykalnej w zakresie żołądka (R0).

Oceniając długość przeżycia w zależności od obliczonego indeksu prognostycznego wykazano, że grupę o najlepszym rokowaniu stanowią chorzy bez przerzutów do węzłów chłonnych (pN0) niezależnie od stopnia zaawansowania guza pierwotnego (pT).

Przeprowadzona analiza całkowitego czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od nowotworu wykazała, że zastosowaniem leczenia pooperacyjnego w przypadkach niedostatecznie radykalnej operacji nie jesteśmy w stanie uzyskać efektów porównywalnych z radykalnym zabiegiem operacyjnym. Uzyskane odsetki 5-letnich przeżyć po nieoptymalnych operacjach raka żołądka i napromienianiu nie były lepsze od wyników radykalnych resekcji (tzw. resekcja poszerzona), przeprowadzonych w tym samym okresie czasu (lata 1987-95) w wybranych polskich ośrodkach [5]. Napromienianie pooperacyjne, mimo dobrej tolerancji i niskiego odsetka późnych powikłań, nie może być zatem proponowane jako rutynowe postępowanie terapeutyczne po onkologicznie nieoptymalnych zabiegach chirurgicznych.

W świetle zaprezentowanych własnych wyników, zdobytego doświadczenia i danych z literatury podzielam jednakże pogląd innych autorów [27, 42] o istnieniu możliwości zastosowania pooperacyjnej radioterapii w wybranych przypadkach chorych na raka żołądka. Pewne możliwości miejscowego opanowania nowotworu i stosunkowo niewielkie ryzyko powikłań uzasadniają rozważenie tego sposobu leczenia w wyselekcjonowanych grupach chorych.

Wnioski

1. Pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka jest dobrze tolerowane i nie stwarza ryzyka wystąpienia groźnych dla życia powikłań.
2. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi co do przeżycia w analizowanej grupie chorych leczonych pooperacyjnym napromienianiem były: zaawansowanie guza (pT) i stan węzłów chłonnych (pN).
3. Pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka nie wpływa na poprawę całkowitego czasu przeżycia i przeżycia wolnego od nowotworu (DFS). W związku z tym nie może być rutynowo stosowane po nieoptymalnym leczeniu chirurgicznym.
4. Jedyną grupą, która może odnieść korzyść z pooperacyjnego napromieniania, są chorzy po stwierdzonej w badaniu mikroskopowym nieradykalnie wykonanej

resekcji w zakresie żołądka (resekcja R1) i bez przerzutów w węzłach chłonnych (pN0), u których niemożliwe jest wykonanie powtórnej operacji w celu uzyskania radykalnego marginesu chirurgicznego.

Dr n. med. Zuzanna Guzel-Szczepiórkowska

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Wanebo H, Kennedy BJ, Chmiel J i wsp. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
2. Kelsen DP. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 379-389.
3. Shchepotin I, Evans SR, Shabahang M i wsp. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. *Am J Surg* 1995; 61: 371-376.
4. Zatoński W, Tyczyński J. (red.) *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku*. Cancer in Poland in 1995. Warszawa: Centrum Onkologii–Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Krajowy Rejestr Nowotworów; 1998.
5. Popiela T, Kulig J. Wieloczynnikowe leczenie szansą na poprawę wyników leczenia raka żołądka w Polsce. *Nowotwory* 1996; Supl.1: 28-74.
6. Szawlowski A. Nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego W: Kułakowski A, Towpik E. (red.) *Zasady Rozpoznawania i Leczenia Nowotworów zalecane przez Centrum Onkologii w Warszawie*. Warszawa: Wyd. Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii; 1997, s.162-191.
7. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach – areas of failure in a reoperation series second or symptomatic looks: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
8. Douglass HO Jr. Radical surgery for gastric cancer: the current logical approach to a difficult problem. W: Siewert JR, Roder JD (red.) *Progress in Gastric Cancer Research* 1997. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, April 27-30; 1997; 867-870.
9. Landry J, Tepper JE, Wood WC i wsp. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1357-62.
10. Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981; 18: 47-53.
11. Gunderson LL, O'Connell MJ. Radiation with and without chemotherapy in gastric cancer. W: Wrigley P F M, Timothy A R (red.) *Clinics in Oncology. Cancer of the stomach*. WB. Saunders Co. 1984; 3: 327-343.
12. Gunderson LL, Martin JK, O'Connell MJ i wsp. Local control and survival in locally advanced gastrointestinal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 661- 665.
13. Gunderson LL, Nagorney DM, Martenson JA i wsp. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J Surg* 1995; 19: 191-197.
14. Alexander HR, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. W: DeVita V T Jr (red.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Wyd. 5. Lippincott-Raven Publishers; 1997;1021-1053.
15. Minsky BD. The role of radiation therapy in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 390-396.
16. Gunderson LL, Hoskins B, Cohen AM. Combined modality treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 965-975.
17. Smalley SR, Gunderson LL. Stomach. W: Perez CA, Brady LW. (red.) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publ; 1997; 1449-1466.
18. Zasady leczenia raka żołądka, „Polski consensus” ustalony w Krakowie w dniu 30 maja 1997 r. *Polski Przegląd Chirurgiczny* (wkładka) 1997.
19. Douglass HO Jr, Smith J, Penetrante R. The future of postgastrectomy adjuvant therapy: concepts based on autopsy studies of the natural history of adenocarcinoma of the stomach. W: Siewert JR, Roder JD (red.) *Progress in Gastric Cancer Research* 1997. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, April 27-30; 1997; 1483-87
20. Tokunaga A, Onda M, Yoshiyuki T i wsp. Out-of-hospital survival in treatment of patients with recurrent gastric cancer after curative resection.

- W: Siewert JR, Roder JD (red.) *Progress in Gastric Cancer Research 1997*. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, April 27-30; 1997; 1105-08.
21. Allum WH, Hockey MS, Fielding JW. Gastric remnant recurrence-detection and implications for the management of gastric cancer. *Clin Oncol* 1984; 10: 333-339.
 22. Wisbeck WA, Becker EM, Russel AH. Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986; 7: 13-18.
 23. Cunningham D. The management of gastric cancer. W: Mc Ardle CS (red.) *Surgical Oncology*. London: Butterworths; 1990, 28-52.
 24. Bohner H, Ewert A, Wagner A i wsp. Oncological Therapy for palliation of cancer recurrence after gastrectomy. W: Siewert J.R, Roder J.D. (red.) *Progress in Gastric Cancer Research 1997*. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, April 27-30; 1997; 1555-58.
 25. Makela J, Kairaluoma MI. Rationale of reoperation for gastric malignancies. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 77-81.
 26. Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I, Abuchaibe O, Escude L, Martinez R, Tango E, i inni. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: updated report of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 729-736.
 27. Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH. The role of irradiation as a component of combined modality treatment for gastric cancer. *J Infus Chemother* 1995; 5(3): 117-124.
 28. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, i wsp. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989; 60: 739-744.
 29. Dent DM, Werner ID, Novis B i wsp. Prospective randomised trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385.
 30. Bleiberg H, Jeziorsky K, Hendlisz A i wsp. Role of radiotherapy in cancers of the stomach. *Bull Cancer* 1997; 84: 913-916.
 31. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR i wsp. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-54.
 32. Robinson E, Cohen Y. The combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy in the treatment of gastric cancer, recent results. *Cancer Res* 1977; 32: 177-179.
 33. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 247-250.
 34. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for research and treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-46.
 35. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ i wsp. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-869.
 36. Holbrook MA. Radiation therapy: Current concepts in cancer. Gastric Cancer: Treatment principles. *JAMA* 1974; 228: 1289.
 37. Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1771-77.
 38. Douglass HO Jr. Western surgical adjuvant trials in gastric cancers: lessons from current trials to be applied to the future. W: Douglass, Jr H O. (red.) *Contemporary Issues in Clinical Oncology Vol 8: Gastric cancer*. New York: Churchill Livingstone; 1988; 145-155.
 39. Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990; 66: 2324-30.
 40. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the Gastro-Intestinal Tract Cancer Cooperative Group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543.
 41. Bleiberg H. The future of adjuvant treatment in gastrointestinal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 189-194.
 42. Budach V.G.F. The role of radiation therapy in the management of gastric cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 37-48.
 43. Taton G. Adjuvant treatment in gastric cancer. Possibilities to take or to leave it. *Acta Chir Belg* 1996; 96: 59-61.
 44. Hockey MS, Fielding JW, Kelly KA. Resection line disease in stomach cancer. *Br Med J* 1984; 289: 601-603.
 45. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA i wsp. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg* 1993; 80: 1418-20.
 46. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR i wsp. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2089-93.
 47. Yu CC, Levison DA, Dunn JA i wsp. Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1106-10.
 48. Shiu MH, Moore E, Sanders M i wsp. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg* 1987; 122: 1347-51.
 49. Siewert JR, Bottcher K, Rodner JD i wsp. German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-18.
 50. Roder JD, Bottcher K, Busch R i wsp. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-631.
 51. Ismail T, Hallissey MT, Fielding JW. Pathologic prognostic factors for gastrointestinal cancer. *World J Surg* 1995; 19: 178-183.
 52. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 63-68.
 53. Nakamura K, Ueyama T, Yao T i wsp. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-37.
 54. Gez E, Sulkes A, Jablonsky-Perez T, Weshler Z. Combined 5-Fluorouracil (5-Fu) and radiation therapy following resection of locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 1981; 31: 139-149.
 55. Caudry M, Ratoanona J, Escarmant P. Adjuvant radiotherapy and chemoradiotherapy in gastric cancer: prognostic indicators and results of therapy (meeting abstract). *Proceedings of the 2nd International Conference*, Washington DC. September 15-17, 1995.
 56. Regine WF, Mohiuddin M. Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 921-927.
 57. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk i wsp. The role of extended surgery and chemoimmunotherapy as a multimodal approach in gastric cancer patients – Polish multicenter trial – 20 year follow-up. W: Siewert JR, Roder JD (red.) *Progress in Gastric Cancer Research 1997*. Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, April 27-30; 1997; 1513-18.
 58. Gerard A. Clinical trials on gastrointestinal cancer in Western Europe and in the EORTC. *Antibiot Chemother* 1978; 24: 160-163.
 59. Horvath W, Pipoly G, Krupp K. Improved survival in gastric cancer with postoperative chemo-radiotherapy (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: A428.
 60. Caudry M; Escarmant P; Maire JP i wsp. Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination: feasibility, tolerance, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1821-27.
 61. Calvo FA, Henriquez I, Santos M i wsp. Intraoperative and external beam radiotherapy in advanced resectable gastric cancer: technical description and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 183-189.
 62. Dulce MC; Kaiser J; Boese Landgraf J i wsp. Experiences with intraoperative radiotherapy in gastric carcinoma (Berlin method). *Strahlenther Oncol* 1991; 167: 581-590.
 63. Martinez-Monge R, Calvo F A, Azinovic I i wsp. Patterns of failure and long-term results in high-risk resected gastric cancer treated with postoperative radiotherapy with or without intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 1997; 66: 24-29.
 64. Slot A, Meerwaldt JH, van Putten WL i wsp. Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs. *Radiother Oncol* 1989; 16: 269-274.
 65. Coquard R, Ayzac L, Gilly F-N i wsp. Intraoperative radiation therapy combined with limited lymph node resection in gastric cancer: an alternative to extended dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1093-98.
 66. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC i wsp. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-12.
 67. Douglass HO Jr. Adjuvant therapy of gastric cancer: Have we made any progress? *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 49-57.
 68. Le Chevalier T, Smith FP, Harter WK i wsp. Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1985; 12: 46-53.
 69. Iriyama K, Miki C, Kitagawa T. Influence of tumour penetration on period of death after gastric cancer surgery. *Br J Surg* 1997; 84: 865-866.
 70. Tepper JE. Combined radiotherapy and chemotherapy in the treatment of gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 1992; 19(4 Suppl 11): 96-101.
 71. Allum WH, Powell DJ. Gastric cancer a 25 year review. *Br J Surg* 1989; 76: 535-540.
 72. Avizonis VN, Buzydlowski J, Lanciano R i wsp. Treatment of adenocarcinoma of the stomach with resection, intraoperative radiotherapy, and adjuvant external beam radiation; a phase II study from Radiation Therapy Oncology Group 85-04. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 295-298.

Przyjęto do druku: 25 stycznia 2000 r.